

Aurmented Lipopolysaccharide-Induced Production of IL-1 and IL-1 in Mice Given Intravenous Zoledronate (a Nitrogen-Containing Bisphosphonate) and Prevention by Clodronate (a Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate)

著者	鈴木 飛佳理
号	49
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第826号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126830

氏 名 (本籍) : 鈴 木 飛佳理 (宮城県)

学 位 の 種 類 : 博 士 (歯 学)

学 位 記 番 号 : 歯 博 第 8 2 6 号

学位授与年月日 : 2018 年 9 月 25 日

学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Aurmented Lipopolysaccharide-Induced Production of IL-1 α and IL-1 β in Mice Given Intravenous Zoledronate (a Nitrogen-Containing Bisphosphonate) and Prevention by Clodronate (a Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate) (ゾレドロネート (窒素含有ビスフォスフォネート) 静脈内投与マウスでの LPS による IL-1 α および IL-1 β の増加に関してのクロドロネート (窒素非含有ビスフォスフォネート) による抑制)

論文審査委員 : (主査) 教授 菅 原 俊 二
教授 高 橋 哲 教授 笹 野 泰 之

論文内容要旨

背景と目的: Bisphosphonate (BPs) は骨に強く結合し、長時間作用する骨吸収抑制薬である。BPs の中で、窒素を含む BPs (N-BPs と略) の骨吸収抑制作用は窒素を含まない non-N-BPs のそれよりもはるかに強い。しかし、N-BPs には、副作用として、初回投与後、急性炎症 (発熱、関節痛、筋肉痛など) が頻発し、その機序は確定していない。Zoledronate (骨吸収抑制作用最強の N-BP) は、患者に静脈投与され、その副作用発症頻度は、N-BPs 中最も多いことが報告されている。私達の研究グループは、マウスによる実験で、以下を明らかにしている。(a) “腹腔注射” した N-BPs は、IL-1 (代表的な炎症性サイトカイン) 産生を含む、様々な炎症反応を誘導する。(b) “皮下注射” した N-BPs は、投与部位に炎症・壊死を誘導する。(c) lipopolysaccharide (LPS, グラム陰性細菌細胞壁成分) と N-BPs は相互に炎症・壊死作用を増強し合う。(d) Non-N-BP の clodronate は N-BPs の炎症・壊死作用を減少させる。しかし、“静脈注射” による N-BPs の副作用に関する動物実験は殆ど報告されていない。私の研究目的は、静脈投与した N-BPs が、どの様にマウスに炎症反応を起こすのかを、明らかにすることである。

方法: Zoledronate と LPS の単独または両方を、マウス尾静脈または腹腔に注射し、全身性炎症反応と種々の組織 (骨も含む) での IL-1 α と IL-1 β を測定した。

結果: (i) 静脈投与 zoledronate による炎症反応は、腹腔投与の場合よりも弱かった。(ii) Zoledronate を予め静脈投与されたマウスでは、投与無しのマウスに比べ、LPS による種々の組織 (骨も含めて) での IL-1 α と IL-1 β の産生が増強された。(iii) Clodronate と zoledronate を同時投与すると、前記の IL-1 α と IL-1 β の産生増強は、抑制された。(iv) 炎症の場合とは異なり、zoledronate の静脈注射による骨吸収抑制作用は、clodronate により影響されなかった。

結論 (考察): 以上の結果は、感染は、骨を含めて種々の組織での IL-1 産生を介して、N-BPs によ

る炎症性副作用を促進する要因であり、clodronateはこの副作用の予防に有効である可能性を示唆する。

審査結果要旨

ビスフォスフォネートは骨に強く結合し長時間作用する骨吸収抑制薬であり、分子内に窒素を含む窒素含有ビスフォスフォネートの骨吸収抑制作用は、窒素を含まない窒素非含有ビスフォスフォネートよりもはるかに強い。しかし、窒素含有ビスフォスフォネートには、初回投与後、発熱、関節痛、筋肉痛などの急性炎症が頻発するなどの副作用が報告されており、その機序はいまだ不明である。骨吸収抑制作用が最も強い窒素含有ビスフォスフォネートであるゾレドロネートは患者に静脈投与され、その副作用発症頻度は窒素含有ビスフォスフォネートの中で最も高いことが報告されている。マウスを用いた先行研究では、1) 腹腔注射した窒素含有ビスフォスフォネートは炎症性サイトカイン IL-1 産生をはじめとするさまざまな炎症反応を誘導すること、2) 皮下注射した窒素含有ビスフォスフォネートは、投与部位に炎症・壊死を誘導すること、3) グラム陰性菌細胞壁成分リポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) と窒素含有ビスフォスフォネートは相互に炎症・壊死作用を増強すること、4) 窒素非含有ビスフォスフォネートのクロドロネートは窒素含有ビスフォスフォネートの炎症・壊死作用を減弱させることが明らかになっている。しかし、静脈注射による窒素含有ビスフォスフォネートの副作用に関する動物実験の報告はない。本研究は、静脈投与した窒素含有ビスフォスフォネートがどのように炎症反応を惹起するのかについて解析した。

本研究により以下に示す結果が得られた。1) 静脈投与によるゾレドロネートの炎症反応は、腹腔投与の場合より弱かった。2) ゾレドロネートを予め静脈投与したマウスでは、前投与しないマウスに比べ、LPS による種々の組織（骨を含む）での IL-1 α と IL-1 β の産生が増強された。3) クロドロネートとゾレドロネートを同時投与すると前述した IL-1 α と IL-1 β の産生増強は抑制された。4) 炎症反応の場合と異なり、ゾレドロネートの静脈投与による骨吸収抑制作用はクロドロネートの影響を受けなかった。

以上の結果は、細菌感染は骨を含めてさまざまな臓器・組織での IL-1 産生を介して、窒素含有ビスフォスフォネートによる急性炎症などの副作用を促進する要因となり、クロドロネートはこの副作用の予防に有効である可能性を示唆する。

本研究で示した新たな知見は、静脈投与されているゾレドロネートなどの窒素含有ビスフォスフォネートの副作用の機序の解明と予防法開発につながる重要な知見と考える。

本研究の成果は、口腔外科学をはじめとする臨床歯学に大きく貢献すると考えられることから、本論文が博士（歯学）の学位に相応しいものと判定する。